

- specimen extraction after laparoscopic anterior resection for colorectal cancer reduce the inflammatory response? [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(6): 1016-1022.
- [16] 王锡山. 结直肠癌肿瘤 NOSES 术关键问题的思考与探索 [J/OL]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2018, 7(4): 315-319, DOI: 10.3877/ema.j.issn.2095-3224.2018.04.002.
- [17] XU GUAN, ZHENG LIU, LONGOANTONIO, et al. International consensus on natural orifice specimen extraction surgery (NOS-ES) for colorectal cancer [J]. Gastroenterology Report, 2019, 7(1): 24-31.
- [18] 丁轶人, 宋军, 江涌, 等. 经自然腔道取标本手术在完全腹腔镜中高位直肠癌根治术中的应用体会 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2019, 24(8): 588-592.
- [19] WANG K, ZHU Z, GAO W, et al. Factors influencing the application of transrectal natural orifice specimen extraction performed laparoscopically for colorectal cancer: a retrospective study [J]. Asian J Surg, 2021, 44(1): 164-168. DOI: 10.1016/j.asjsur.2020.04.008.
- [20] 杨启慧, 程华刚, 石兴莲, 等. 生物-心理-社会医学模式下的肿瘤专科护理供需现状研究 [J]. 护理研究, 2020, 34(6): 989-994.
- (收稿日期: 2021-01-20, 修回日期: 2021-02-07)

引用本文: 卢秀兰, 孙建军, 张冬梅. 降钙素原和 C 反应蛋白在新型冠状病毒肺炎中的表达及其对预后评估价值 [J]. 安徽医药, 2022, 26(10): 1989-1992. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.019.

◇ 临床医学 ◇



降钙素原和 C 反应蛋白在新型冠状病毒肺炎中的表达及其对预后评估价值

卢秀兰¹, 孙建军², 张冬梅¹

作者单位: ¹四川绵阳四〇四医院检验科, 四川 绵阳 621000;

²广水市第一人民医院临床检验科, 湖北 随州 441300

摘要: **目的** 探讨降钙素原和 C 反应蛋白(CRP)在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病人血清中的表达及其预后评估价值。**方法** 选取 2020 年 2—3 月四川绵阳四〇四医院收治的 119 例 COVID-19 病人进行研究, 回顾性分析病人临床资料, 血清降钙素原、CRP 水平及预后生存状况, 将临床分型为轻型、普通型的病人列为轻度组(93 例), 重型、危重型的病人列为重度组(26 例), 依据病人住院 30 d 预后生存状况分为存活组(112 例)、死亡组(7 例)。采用免疫放射法检测血清降钙素原水平, 采用散射比浊法检测血清 CRP 水平, 并进行组间比较, 采用 logistic 回归模型分析影响 COVID-19 病人预后因素。**结果** 轻度组与重度组相比, 性别、发热、咳嗽、腹泻、乏力、头痛均差异无统计学意义($P>0.05$), 与轻度组相比, 重度组年龄、高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病、呼吸困难比例、血清降钙素原 $[(0.52\pm 0.11)\mu\text{g/L}]$ 比 $[(0.13\pm 0.03)\mu\text{g/L}]$ 、CRP 水平 $[(62.53\pm 13.26)\text{mg/L}]$ 比 $[(15.91\pm 2.79)\text{mg/L}]$ 均较高($P<0.05$); 与存活组相比, 死亡组血清降钙素原 $[1.01(0.95, 1.12)\mu\text{g/L}]$ 比 $0.17(0.14, 0.20)\mu\text{g/L}]$ 、CRP 水平 $[96.27(89.94, 96.27)\text{mg/L}]$ 比 $21.96(17.14, 26.51)\text{mg/L}]$ 均较高($P<0.05$); logistic 回归模型分析结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、合并基础疾病、呼吸困难、高水平降钙素原、高水平 CRP 均是影响 COVID-19 病人预后生存状况的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** COVID-19 病人血清降钙素原、CRP 水平均较高, 与病人病情严重程度及预后均密切相关, 或可成为评估病人病情及预后的辅助指标。

关键词: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19); 降钙素原; C 反应蛋白; 预后

Expressions of procalcitonin and C-reactive protein in the serum of patients with COVID-19 and its prognostic value

LU Xiulan¹, SUN Jianjun², ZHANG Dongmei¹

Author Affiliations: ¹Department of Clinical Laboratory, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China; ²Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Guangshui, Suizhou, Hubei 441300, China

Abstract: **Objective** To investigate the expressions of procalcitonin and C reactive protein (CRP) in serum of patients with coronavirus pneumonia (COVID-19) and their prognostic values. **Methods** A total of 119 patients with COVID-19 who were admitted to Sichuan Mianyang 404 Hospital from February 2020 to March 2020 were studied, the clinical data, levels of serum procalcitonin, C-reactive protein and prognosis were retrospectively analyzed, and the patients with clinical classification of mild and common types were classified as mild group (93 cases), and the patients with severe and critical type were classified as severe group (26 cases), according to the prognosis

of 30 days in hospital, the patients were assigned into survival group (112 cases) and death group (7 cases). The level of serum procalcitonin was detected by immunoradiometric method, the level of serum C-reactive protein was detected by nephelometry, and the results were compared, in addition, the prognostic factors of patients with COVID-19 were analyzed by Logistic regression model. **Results** There was no significant difference in sex, fever, cough, diarrhea, fatigue and headache between mild group and severe group ($P > 0.05$). The age, the proportions of hypertension, diabetes, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and dyspnea, the levels of serum procalcitonin [(0.52±0.11) $\mu\text{g/L}$ vs. (0.13±0.03) $\mu\text{g/L}$] and C-reactive protein [(62.53±13.26) mg/L vs. (15.91±2.79) mg/L] in the severe group were higher than those in the mild group ($P < 0.05$); the levels of procalcitonin [1.01 (0.95, 1.12) $\mu\text{g/L}$ vs. 0.17 (0.14, 0.20) $\mu\text{g/L}$] and C-reactive protein [96.27 (89.94, 96.27) mg/L vs. 21.96 (17.14, 26.51) mg/L] in the death group were higher than those in the survival group ($P < 0.05$); in addition, logistic regression model analysis showed that age ≥ 60 years old, combined with basic diseases, dyspnea, high level of procalcitonin, high level of C-reactive protein were independent risk factors for the prognostic survival of patients with COVID-19 ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum procalcitonin and C-reactive protein are higher in patients with COVID-19, which are closely related to the severity and prognosis of patients, or can be used as auxiliary indexes to evaluate the condition and prognosis of patients.

Key words: Coronavirus disease 2019 (COVID-19); Procalcitonin; C reactive protein; Prognosis

传染病一直是全人类面临的重大挑战和威胁, 2019年12月底, 中国湖北省武汉市发现多例新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)病人, 随后在一个多月内迅速蔓延全国, 成为对人民健康及公共安全具严重威胁的重大疫情^[1-2]。国家卫生健康委员会2020年将COVID-19列入乙类传染病, 同时按照甲类传染病进行预防及控制^[3]。引起COVID-19的冠状病毒称为2019-nCoV, 于2020年1月7日被分离出来, 是目前已知第七种可以感染人的冠状病毒, 研究提出其中间宿主可能为穿山甲^[4-5]。COVID-19病人一般预后效果较好, 病情严重者可能出现呼吸困难、低氧血症, 并迅速发展为急性呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭、脓毒症休克等, 严重威胁病人生命安全^[6-7]。C反应蛋白(CRP)是一种急性时相蛋白, 主要由肝脏合成分泌, 可激活补体, 增加吞噬作用, 发挥清除侵入病原体及凋亡组织细胞的作用, 在机体免疫反应中发挥重要作用, 其水平在机体发生急性炎症、组织损伤、心肌梗死等时均显著升高。降钙素原在机体发生严重感染或器官衰竭时明显升高, 临床广泛用于评估感染严重程度, 在全身性炎症反应的诊断中具较高应用价值。降钙素原、CRP均是反应机体炎症水平的常用血清标志物, 本研究旨在探讨降钙素原和CRP在COVID-19病人血清中的表达及其预后评估价值, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以2020年2—3月四川绵阳四〇四医院收治的119例COVID-19病人为研究对象, 诊断方法为: 筛选出疑似病例、临床诊断病例, 采集痰及咽拭子标本进行核酸检测, 结果呈阳性者则为确诊病例。收集病人性别、年龄、合并基础疾病、临床体征、降钙素原、CRP及预后生存状况。将临床分型为轻型、普通型者列为轻度组(93例), 重型、危重型

者列为重度组(26例), 轻度组在普通隔离病房治疗, 重度组在重症监护病房治疗, 依据病人住院30 d预后结局分为存活组(112例)、死亡组(7例)。纳入标准: (1)符合新型冠状病毒确诊病例诊断标准; (2)年龄 ≥ 18 岁; (3)临床资料完整者。排除标准: (1)合并血液系统疾病者; (2)合并恶性肿瘤者; (3)合并免疫系统缺陷者。所有研究对象或其近亲属知情同意, 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 诊断标准 参照国家卫生健康委办公厅及国家中医药管理局印发的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中湖北省诊断标准进行诊断^[8]。

1.3 临床分型 轻型: 临床症状轻微, 影像学检查无肺炎表现。普通型: 有发热、呼吸道等临床症状, 影像学检查结果显示有肺炎表现。重型(符合以下任一条则为重型): (1)呼吸窘迫, 呼吸频率 ≥ 30 次/分; (2)静息状态下指氧饱和度 $\leq 93\%$; (3)动脉血氧分压/吸氧浓度 ≤ 300 mmHg。危重型(符合以下任一条则为危重型): (1)出现呼吸衰竭, 且需机械通气; (2)出现休克; (3)合并其他器官功能衰竭, 需ICU监护治疗^[8]。

1.4 方法

1.4.1 标本采集及检测 咽拭子标本: 使用无菌植绒拭子采集病人发病3 d内咽拭子标本。痰标本: 采用内装2 mL的蛋白酶K(1 g/L)的一次性无菌旋盖采集杯采集病人深咳嗽痰。119例病人共收集鼻咽、口咽拭子各119例, 采用RT-PCR检测核酸并复核确诊。

1.4.2 血清降钙素原、CRP水平检测 研究对象确诊后采集5 mL空腹静脉血, 离心, 上层清液在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存。采用免疫放射法检测血清降钙素原水平, 采用散射比浊法检测血清CRP水平。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0统计学软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验(符合正态分布)或 Mann-whitney U 检验(不符合正态分布);计数资料以例或百分率表示,采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;采用 logistic 回归模型分析影响 COVID-19 病人预后因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度组、重度组一般资料比较 轻度组与重度组相比,性别、发热、咳嗽、腹泻、乏力、头痛均差异无统计学意义($P > 0.05$),与轻度组相比,重度组年龄、高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病、呼吸困难比例均较高($P < 0.05$),见表1。

2.2 轻度组、重度组血清降钙素原、CRP 水平比较 与轻度组相比,重度组血清降钙素原、CRP 水平均较高($P < 0.05$),见表2。

2.3 存活组、死亡组血清降钙素原、CRP 水平比较 与存活组相比,死亡组血清降钙素原、CRP 水平均较高($P < 0.05$),见表3。

2.4 影响 COVID-19 病人预后生存状况的危险因素分析 以 COVID-19 病人预后生存状况作为因变量,以年龄、合并基础疾病、呼吸困难、降钙素原、CRP 水平为自变量进行多因素 logistic 回归分析。将年龄 < 60 岁、无基础疾病、无呼吸困难、低水平降钙素原、低水平 CRP 均赋值为 0,相应地将年龄 ≥ 60 岁、合并基础疾病、呼吸困难、高水平降钙素原、高水平 CRP 均赋值为 1。多因素 logistic 回归分析结果表明,年龄 ≥ 60 岁、合并基础疾病、呼吸困难、高水平降钙素原、高水平 CRP 均是影响 COVID-19 病人预后生存状况的独立危险因素($P < 0.05$),见表4。

3 讨论

在国家的有效防控下,各地已逐步开始复工、复学,但公众不应完全放松警惕,应减少聚集性活动,注重自身防护,出现可疑症状应及时就诊,对无症状感染者应特别警惕^[9]。COVID-19 为任何年龄段普遍易感,具人传人特征,传播途径多样,可通过呼吸道飞沫、密切接触传播,长时间暴露于高浓度气溶胶环境也可能感染 2019-nCoV,同时不排除粪口传播,流

表2 新型冠状病毒肺炎病人 119 例血清降钙素原、C 反应蛋白水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	降钙素原/ $(\mu\text{g/L})$	C 反应蛋白/ (mg/L)
轻度组	93	0.13 \pm 0.03	15.91 \pm 2.79
重度组	26	0.52 \pm 0.11	62.53 \pm 13.26
t 值		30.64	31.79
P 值		< 0.001	< 0.001

表3 新型冠状病毒肺炎病人 119 例血清降钙素原、C 反应蛋白水平比较/ $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	降钙素原/ $(\mu\text{g/L})$	C 反应蛋白/ (mg/L)
存活组	112	0.17(0.14, 0.20)	21.96(17.14, 26.51)
死亡组	7	1.01(0.95, 1.12)	96.27(89.94, 96.27)
Z 值		4.44	4.43
P 值		< 0.001	< 0.001

表4 影响 COVID-19 病人预后生存状况的多因素 logistic 回归分析结果

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
年龄 (< 60 岁比 ≥ 60 岁)	0.85	0.21	17.08	2.34	(1.57, 3.51)	< 0.001
合并基础疾病 (无比有)	0.94	0.27	11.96	2.56	(1.50, 4.37)	0.001
呼吸困难 (无比有)	0.80	0.26	9.47	2.23	(1.34, 3.71)	0.002
降钙素原 (低水平比高水平)	0.68	0.25	7.12	1.97	(1.20, 3.24)	0.008
C 反应蛋白 (低水平比高水平)	0.80	0.26	9.20	2.21	(1.33, 3.70)	0.002

行病学资料显示,其潜伏期一般为 1~14 d,多为 3~7 d^[10-11]。2019-nCoV 属 β 属冠状病毒,有包膜,是一种单股正链 RNA 病毒,颗粒呈圆形或椭圆形,常为直径为 60~140 nm 的多形性^[12-13]。COVID-19 病人临床症状主要表现为发热、咳嗽咳痰、腹泻等,但并不是所有病人都以发热、干咳、乏力症状起病,少数合并腹泻、鼻塞。少数无症状者具传染性,应高度警惕,临床应加强流行病学排查及核酸检测,避免漏诊发生。本研究发现,与轻度组相比,重度组年龄、高血压、糖尿病、冠心病、慢性阻塞性肺疾病、呼吸困难比例均较高,提示老年人及合并基础疾病者感染后病情更易加重,与既往研究结果一致^[3]。

表1 新型冠状病毒肺炎病人 119 例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/ $(\bar{x} \pm s)$	合并基础疾病/例(%)				临床体征/例(%)					
				高血压	糖尿病	冠心病	慢性阻塞性肺疾病	发热	咳嗽	腹泻	呼吸困难	乏力	头痛
轻度组	93	48/45	46.83 \pm 6.52	10(10.75)	5(5.38)	3(3.23)	1(1.08)	85(91.40)	79(84.95)	14(15.05)	7(7.53)	43(46.24)	21(22.58)
重度组	26	14/12	63.19 \pm 6.72	12(46.15)	8(30.77)	4(15.38)	3(11.54)	24(92.31)	23(88.46)	5(19.23)	23(88.46)	17(65.38)	6(23.08)
$\chi^2(t)$ 值		0.04	(11.24)	16.90	13.46	3.45	4.01	0.00	0.02	0.26	66.37	2.98	0.00
P 值		0.840	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.040	0.032	1.000	0.892	0.607	< 0.001	0.084	0.957

正常生理状态下,CRP在血清中以较低水平存在,机体出现损伤或炎症时,其水平上升,可敏感反映机体急性感染或慢性炎症^[14-15]。CRP能够在较短时间对机体感染做出反应,研究显示,机体发生感染或损伤时,血清CRP在4~6 h即可迅速升高,40~50 h到达峰值,峰值可为正常生理状态的100~1 000倍,半衰期较短,为4~6 h,是临床检测价值极高的血清学炎症指标^[14-15]。降钙素原是一种无激素活性前肽物质,由116个氨基酸组成,相对分子量为13 KD,半衰期为25~30 h,在机体中具较高稳定性,降钙素原在机体出现细菌感染4 h后出现明显升高,6~8 h达到高峰,24 h后仍可保持较高水平存在^[14]。正常生理状态下由甲状腺C细胞产生,血清水平极低,机体受到细菌感染时,甲状腺以外的组织及神经内分泌细胞可产生降钙素原,使其水平升高,已成为临床常用监控细菌感染的生化指标,与肺炎的发生、病情演变及预后均密切相关^[16-17]。研究发现,肺炎病人血清降钙素原、CRP水平升高,其水平对肺炎有一定诊断价值,还可预测预后生存状况^[16]。本研究发现,与轻度组相比,重度组血清降钙素原、CRP水平均较高($P<0.05$);与存活组相比,死亡组血清降钙素原、CRP水平均较高($P<0.05$),提示降钙素原、CRP水平可能参与COVID-19的病情演变,且与预后有关,原因可能是两者通过共同参与全身性炎症反应参与COVID-19的发生及病情演变。logistic回归模型分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、合并基础疾病、呼吸困难、高水平降钙素原、高水平CRP均是影响COVID-19病人预后生存状况的独立危险因素($P<0.05$),临床应对合并预后危险因素的病人重点关注,以降低病死率。

综上所述,COVID-19病人血清降钙素原、CRP水平均较高,与病情严重程度密切相关,是影响病人预后生存状态的独立危险因素,可能成为评估COVID-19病情严重程度及预后的辅助指标。本研究存在一定局限性,为单中心小样本研究,尚需后期收集更多病例进行分析,且作用机制尚不明确,有待进一步研究,以期为COVID-19病人的病情及预后评估提供临床参考依据。

参考文献

[1] 王彤彤,周学健,唐琴,等.新型冠状病毒肺炎与传染性非典型肺炎的流行病学特征分析[J].中国热带医学,2020,20(11):1108-1111.

[2] UMAKANTHAN S, SAHU PK, RANADE AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. Postgrad Med J, 2020, 96(1142): 753-758.

[3] 李丹,龙云铸,黄彭,等.株洲地区80例新型冠状病毒肺炎患

者临床特征分析[J].中国感染控制杂志,2020,19(3):227-233.

- [4] 金荣华.新型冠状病毒肺炎[J].首都医科大学学报,2020,41(2):149-154.
- [5] XIANG YT, ZHAO Y, LIU Z, et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(10): 1741-1744.
- [6] WOOD RM, MCWILLIAMS CJ, THOMAS M, et al. COVID-19 scenario modelling for the mitigation of capacity-dependent deaths in intensive care: computer simulation study [J]. Health Care Manag Sci, 2020, 23(3):315-324.
- [7] 张如岗,魏寰宇,殷悦,等.新型冠状病毒肺炎患者早期检验指标与疾病严重程度相关性研究[J].传染病信息,2021,34(5):398-401.
- [8] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版)[J].江苏中医药,2020,52(2):96-95.
- [9] 高翔,陈伟,郭丽,等.新型冠状病毒肺炎无症状感染者及其对疫情防控的挑战[J].中华流行病学杂志,2020,41(12):1985-1988.
- [10] 李宝林,李芹,吴刚,等.15例COVID-19患者治疗后痰、粪便标本新型冠状病毒核酸检测结果比较[J].中国感染控制杂志,2020,29(3):239-244.
- [11] SEYEDI SJ, SHOJAEIAN R, HIRADFAR M, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in pediatrics and the role of pediatricians: a systematic review [J]. Iran J Pediatr In Press (In Press), 2020, 30(2):1-4.
- [12] 陈秋竹,吴思娴,余洋,等.新型冠状病毒肺炎COVID-19的实验室诊断技术及相关疾病的鉴别诊断[J].中国测试,2020,46(3):64-72.
- [13] 刘妍,张小燕,林爱芬,等.新型冠状病毒病(COVID-19)检测 加拿大安全省公共卫生局(PHO)实验室的指导文件[J].中国医药生物技术,2020,15(2):133-135.
- [14] LIU F, LI L, MD XD, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 [J]. J Clin Virol, 2020, 127(1): 104370. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
- [15] CANONNE AM, MENARD M, MAUREY C, et al. Comparison of C-reactive protein concentrations in dogs with Bordetella bronchiseptica infection and aspiration bronchopneumonia [J]. J Vet Intern Med, 2021, 35(3):1519-1524.
- [16] 夏凌志,李鹤.血清降钙素原、C反应蛋白及中性粒细胞计数联合检测在儿童感染性肺炎中的应用评价[J].现代医药卫生,2017,33(22):3460-3462.
- [17] 冯所远,符史健.血清淀粉酶、C反应蛋白、降钙素原与尿胰蛋白酶原激活肽联合检测对急性胰腺炎的诊断价值[J].中国普通外科杂志,2018,27(3):377-381.
- [18] 刘勇.血清乳酸、降钙素原及C反应蛋白检测在老年肺炎诊断中应用研究[J].现代诊断与治疗,2017,28(11):2096-2097.
- [19] YAN ST, SUN LC, LIAN R, et al. Diagnostic and predictive values of procalcitonin in bloodstream infections for nosocomial pneumonia [J]. J Crit Care, 2018, 44(1):424-429.

(收稿日期:2020-06-18,修回日期:2021-08-12)